

UNIVERSIDAD NACIONAL DE PIURA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO-CIRUJANO.
“VALIDEZ DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y EL
ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO MARCADORES
DE PREECLAMPSIA EN LAS PACIENTES QUE FINALIZARON SU
EMBARAZO EN EL HOSPITAL REGIONAL CAYETANO HEREDIA EN EL
AÑO 2017”

PIURA – PERU

2018.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE PIURA

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO-CIRUJANO.

**“VALIDEZ DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y EL
ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO MARCADORES
DE PREECLAMPSIA EN LAS PACIENTES QUE FINALIZARON SU
EMBARAZO EN EL HOSPITAL REGIONAL CAYETANO HEREDIA EN EL
AÑO 2017”**

AUTOR:

BREHEMER PALACIOS MARQUEZ

ASESOR:

DR MANUEL PURIZACA BENITES.

PIURA – PERU

2018

UNIVERSIDAD NACIONAL DE PIURA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO-CIRUJANO.
“VALIDEZ DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y EL
ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO MARCADORES
DE PREECLAMPSIA EN LAS PACIENTES QUE FINALIZARON SU
EMBARAZO EN EL HOSPITAL REGIONAL CAYETANO HEREDIA EN EL
AÑO 2017”

AÑO 2017”



DRA. MORIN GARRIDO, JULIA VIOLETA
PRESIDENTE



DR. LEIVA HERRADA, CLEVER
SECRETARIO



DR. LAMADRID RAZURI, JAVIER
VOCAL

PIURA – PERU

2018.



"ACREDITACIÓN, COMPROMISO DE TODOS"
 Universidad Nacional de Piura Facultad de Cs. de la Salud
 "AÑO DEL DIALOGO Y LA RECONCILIACION NACIONAL"



ACTA DE SUSTENTACION DE TESIS

Los Miembros del Jurado Calificador que suscriben, reunidos para calificar el Proyecto de Sustentación de Tesis del señor; **BREHEMER PALACIOS MARQUEZ**, denominado **"VALIDEZ DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y EL INDICE NUROFILOS/LINFOCITOS COMO MARCADORES DE PREECLAMPSIA EN PACIENTES QUE FINALIZARON SU EMBARAZO EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA EN EL AÑO 2017"**. Lo declaran:

A P R O B A D O

En consecuencia, queda en condiciones de ser calificado APTO por el Consejo de Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Piura, y recibir el **TITULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO**, de conformidad con el Art. 171 del Estatuto de la Universidad Nacional de Piura.

Piura, de marzo del 2018


 DRA. MORIN GARRIDO, JULIA VIOLETA
 PRESIDENTE


 DR. LEIVA HERRADA, CLEVER
 SECRETARIO


 DR. LAMADRID RAZURI, JAVIER
 VOCAL

DEDICATORIA

*A mis padres por tener paciencia y estar conmigo en
los momentos más difíciles de este largo camino*

*A Dios, nuestro padre celestial que me ha
permitido llegar hasta esta etapa y concretar uno
de mis más grandes sueños.*

*A mis hermanos por brindarme su apoyo
incondicional siempre.*

*A mis docentes y compañeros por formar parte de
este largo y su vez maravilloso camino.*

AGRADECIMIENTO

- ✓ En primer lugar a Dios padre, por permitirme concretar este gran reto y permitirme conocer un poco más de los pacientes observados en este estudio.
- ✓ A mi asesor, el Dr. Manuel Purizaca Benites, por su apoyo incondicional para la realización de este proyecto de tesis.
- ✓ a mi Madre por el apoyo que siempre me brindo, sin su esfuerzo no habría logrado ninguna de mis metas.
- ✓ A mi jurado constituido por la Dra. Violeta Morín Garrido, al Dr. Clever Leiva Herrada y al Dr. Javier Lamadrid Razuri, por permitirme disponibilidad de su tiempo y asesoría de esta tesis.

RESUMEN

Objetivo: determinar la validez del volumen plaquetario medio en asociación al conteo plaquetario y el índice neutrófilos/linfocitos como marcadores de preeclampsia en pacientes que concluyeron su embarazo en el Hospital Regional Cayetano Heredia.

Métodos: se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles. Se obtuvieron datos de las historias clínicas del Hospital Regional Cayetano Heredia de Piura en el año 2017. Y se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y las razones de verosimilitud positiva y negativa tanto para el VPM como para el INL y la relación que existe entre el VPM y el conteo de plaquetas.

Resultados: se estudió 70 pacientes para el grupo de casos y 85 para el de controles. La media del VPM, fue de 10.7 ± 0.9 y 11.9 ± 1.3 ; El INL tuvo una media de 4.7 ± 2.5 y 6.1 ± 3.2 para el grupo de casos y controles respectivamente. No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de casos y controles VPM ($p=0.196$) y el INL ($p=0.133$). La sensibilidad fue de 100% y 67.1%. La especificidad 2.4% y 44.7%. El VPP 45.8% y 50%. El VPN 100% y 62.3% para el VPM y el INL respectivamente.

Conclusión: el VPM es un test superior comparado con el INL para utilizarlo como marcador de preeclampsia, sin embargo al momento de utilizarse se debe tener en cuenta la probabilidad de presentar falsos negativos.

Palabras claves: Preeclampsia, volumen plaquetario medio, índice neutrófilos/linfocitos, plaquetas.

SUMMARY

Objective: to determine the validity of mean platelet volume in association with platelet count and the neutrophil / lymphocyte ratio as markers of preeclampsia in patients who ended their pregnancy at the Regional Hospital Cayetano Heredia.

Methods: an observational, analytical, retrospective study of cases and controls was were studied. Data were obtained from the medical records of the Hospital Regional Cayetano Heredia of Piura in 2017. And the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and the positive and negative likelihood ratios were determined for both the VPM and the INL and the relationship that exists between the VPM and the platelet count.

Results: 70 patients were studied for the case group and 85 for the controls group. The mean of the VPM was 10.7 ± 0.9 and 11.9 ± 1.3 ; The INL had an average of 4.7 ± 2.5 and 6.1 ± 3.2 for the group of cases and controls respectively. No statistically significant differences were found between the case and control groups VPM ($p = 0.196$) and INL ($p = 0.133$). The sensitivity was 100% and 67.1%. The specificity 2.4% and 44.7%. The VPP 45.8% and 50%. The VPN 100% and 62.3% for the VPM and the INL respectively.

Conclusion: the VPM is a superior test compared with the INL to use it as a marker of preeclampsia, however at the time of use should take into account the probability of presenting false negatives.

Key words: Preeclampsia, mean platelet volume, neutrophil / lymphocyte ratio, platelets.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	11
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	14
	2.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA.	14
	2.2 FORMULACION DEL PROBLEMA.....	15
	2.3 JUSTIFICACIÓN.	15
	2.4 LIMITACIONES Y VIABILIDAD DEL ESTUDIO.	17
III.	OBJETIVOS:	18
	3.1 OBJETIVO GENERAL:	18
	3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	18
IV.	MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL	19
	4.1 ANTECEDENTES	19
	4.2 BASES TEÓRICAS Y DEFINICIONES CONCEPTUALES	24
	PREECLAMPSIA.....	24
V.	FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS	39
VI.	VI. DISEÑO METODOLÓGICO.	40
	6.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN:	40
	6.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:	40
	6.3 POBLACIÓN Y MUESTRA:.....	40

6.3.1 UNIVERSO:.....	40
6.3.2 POBLACIÓN:	41
6.3.3 MUESTRA:.....	41
6.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	44
6.5 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	47
6.5.1 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	47
6.5.2 PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS.....	47
6.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	49
VII. RESULTADOS DE LA INVESTIGACION.....	49
VIII. DISCUSION DE LOS RESULTADOS.....	63
IX. CONCLUSIONES.....	66
X. RECOMENDACIONES.....	67
XI. REFERENCIAS.....	69
XII. ANEXOS	75

I. INTRODUCCIÓN

En todo el mundo, los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una de las complicaciones más habituales del embarazo y son responsables de un importante porcentaje de morbilidad tanto materna como perinatal, especialmente en los lugares de escasos recursos. (Khan, Wojdyla, Say, Gülmezoglu, & Van Look, 2006)

La preeclampsia es una enfermedad hipertensiva específica del embarazo con participación multisistémica. Por lo general, ocurre después de las 20 semanas de gestación, casi siempre a corto plazo, y puede superponerse a otro trastorno hipertensivo. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013).

En el Perú, su incidencia fluctúa entre 10 y 15% en la población hospitalaria Pacheco J, como se citó en (Guevara Ríos & Meza Santibáñez, 2014).

La fisiopatología es compleja y ha estado sujeta a investigación por décadas; no sólo depende de las condiciones periconcepcionales, del feto y del genotipo placentario, sino también de la pareja, susceptibilidad paterna y de la capacidad del sistema inmune materno para tratar con el embarazo, así como de factores genéticos. Hay varios mecanismos claves involucrados que eventualmente conducen al síndrome clínico de preeclampsia: la respuesta inmune en la interfase placenta-madre, placentación superficial con insuficiente remodelación de las arterias espirales uterinas, un desbalance entre factores angiogénicos y estrés oxidativo que desencadena inflamación sistémica. (González Navarro, Martínez Salazar, García Nájera, & Sandoval yala, 2015)

La inflamación sistémica se puede medir usando una variedad de marcadores bioquímicos y hematológicos. Hallazgos recientes indican que la medición de las proporciones de subtipos de células sanguíneas, como las proporciones de neutrófilos y linfocitos (NLR) y plaquetas a linfocitos (PLR), podría proporcionar pistas pronósticas y diagnósticas para las enfermedades relacionadas con la inflamación crónica de bajo grado. (Kirbas, y otros, 2014)

Otra forma de cuantificar este efecto es mediante la medición del volumen plaquetario medio (VPM), el cual aumenta a medida que se incrementa el tamaño plaquetario, y ancho de distribución de plaquetas (ADP), el cual indica la heterogeneidad entre los tamaños de las células. AlSheeha MA, como se citó en (Cifuentes De la Portilla & Chang García, 2017)

Los hallazgos clínicos sugieren que un monitoreo periódico de marcadores hematológicos como el MPV y los marcadores de coagulación se puede asociar a la velocimetría Doppler, teniendo en cuenta también que la incidencia de complicaciones aumenta en las mujeres que tienen trastornos hereditarios de la función plaquetaria. (Piazze , Gioia , Spagnuolo , & Cerekja , 2011)

Por su parte un recuento de plaquetas normal en un individuo sano es de entre 150,000 y 450,000 por μl (microlitro) de sangre ($150-450 \times 10^9/\text{L}$). El noventa y cinco por ciento de las personas sanas tendrán recuentos de plaquetas dentro de este rango. Algunos tendrán recuentos de plaquetas estadísticamente anormales sin tener una anomalía demostrable. Sin embargo, si es muy baja o muy alta, la probabilidad de que exista una anomalía es mayor. El diagnóstico precoz de la activación progresiva de la coagulación puede ayudar a controlar estas enfermedades con éxito. (Piazzè , Gioia , Spagnuolo , & Cerekja , 2011)

El embarazo se caracteriza por un aumento fisiológico de la tensión ejercida sobre el endotelio. Los factores constitucionales maternos que dan lugar al estrés endotelial pueden representar un valor predictivo sobre el resultado del embarazo con respecto al desarrollo de trastornos hipertensivos en embarazos de alto riesgo. El embarazo normal se caracteriza por un aumento en la agregación plaquetaria y una disminución en el número de plaquetas circulantes con gestación. Fay RA, como se citó en (Piazzè , Gioia , Spagnuolo , & Cerekja , 2011)

En este estudio se trata de comprobar la importancia de los marcadores de preeclampsia que podrían usarse en nuestro medio ya que son herramientas obtenidas en estudios de biometría convencional, es decir exámenes de rutina que se solicita a todas las pacientes, considerando además su bajo costo y el gran aporte que podría otorgar al momento de la toma de decisiones.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

2.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA.

La preeclampsia es una enfermedad de carácter progresivo e irreversible que afecta múltiples órganos, siendo responsable de una proporción considerable de muertes maternas y perinatales. Complica de 3 a 22% de los embarazos. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). En el Perú, su incidencia fluctúa entre 10 y 15% en la población hospitalaria. Pacheco J, como se citó en (Guevara Ríos & Meza Santibáñez, Manejo de la preeclampsia/eclampsia en el Perú, 2014).

En nuestro medio actualmente no se cuenta con métodos validados de detección temprana de preeclampsia, lo que en algunos casos genera tardanza en la detección precoz de la preeclampsia y nos guía a proponer y estudiar diversos exámenes diagnósticos para ello, y de estos los que son mayormente utilizados y de mayor disponibilidad en nuestro medio con posibilidad de realizarse a cualquier paciente con sospecha de diagnóstico de preeclampsia son el VPM (volumen plaquetario medio) asociado al recuento plaquetario y el índice neutrófilos y linfocitos .

Ya que los marcadores que estamos proponiendo estudiar se pueden obtener por medio de exámenes convencionales y de rutina, además de ser de bajo costo, como lo es la biometría hemática, obtener resultados positivos nos ayudarán en la aproximación al diagnóstico para así realizar un control más minucioso y seguimiento adecuado, brindando

a la paciente la información necesaria sobre sus signos y síntomas de alarma y con ello disminuir las complicaciones propias de esta patología.

2.2 FORMULACION DEL PROBLEMA

¿Cuál es la validez del volumen plaquetario medio asociado al conteo plaquetario y el índice neutrófilos/linfocitos como marcadores de preeclampsia en las pacientes que finalizaron su embarazo en el hospital regional Cayetano Heredia en el año 2017?

2.3 JUSTIFICACIÓN.

Dado que el tamaño promedio de las plaquetas es mayor cuando el cuerpo produce un mayor número de plaquetas, los resultados de las pruebas de MPV pueden utilizarse para hacer inferencias sobre la producción de plaquetas en la médula ósea. (Piazze , Gioia , Spagnuolo , & Cerekja , 2011).

La inflamación sistémica puede ser medida mediante el uso de una variedad de productos bioquímicos y hematológicos marcadores. Hallazgos recientes indican que la medición de proporciones de ciertos tipos de células sanguíneas, como el índice neutrófilos linfocitos (NLR) y plaquetas a la relación de linfocitos (PLR) podría proporcionar pistas pronósticas y diagnósticas sobre enfermedades relacionadas con la inflamación crónica de bajo grado. (Kirbas, y otros, 2015)

Por lo anterior, presente trabajo responde a la intención de conocer cuál es el valor diagnóstico del volumen plaquetario medio asociado al conteo plaquetario y el índice neutrófilos/linfocitos como marcadores tempranos del diagnóstico de preeclampsia con el fin de aproximarnos precozmente al diagnóstico temprano con mejor control de la enfermedad y un seguimiento adecuado y así brindar a la paciente la información necesaria sobre los síntomas y signos de alarma y por tanto la disminución de las complicaciones que se presentan de forma tardía.

A pesar de los estudios previos que muestran una asociación entre los parámetros hematológicos y la preeclampsia, aún no se tiene una idea definida sobre la variación de los parámetros hematológicos en mujeres con preeclampsia.

Con el presente estudio se busca investigar los cambios hematológicos en el embarazo, utilizando el hemograma completo simple determinar si estas medidas tienen algún valor en la predicción y el diagnóstico temprano de preeclampsia, pues se ha demostrado el marcador a investigar los cuales están en constante estudio incrementan en la preeclampsia; y por su parte el conteo plaquetario con variaciones que tendrían importancia para en objetivo planteado.

Además se sabe que en nuestro medio no se cuenta con información detallada acerca de los marcadores a estudiar que proponemos en nuestro trabajo por lo que sería de mucha utilidad encontrar resultados positivos.

Optimizar la atención de la salud para prevenir y tratar a las mujeres con trastornos hipertensivos es un paso necesario hacia la consecución de los objetivos de desarrollo nacional e internacional (Objetivos de Desarrollo del Milenio-2015) planteados en el Plan

Nacional de Reducción Acelerada de la Muerte Materna y Neonatal (Ministerio de salud pública del Ecuador, octubre 2013).

2.4 LIMITACIONES Y VIABILIDAD DEL ESTUDIO.

Una de las principales limitaciones del estudio de investigación se podría considerar: no encontrar relación principal problema de salud, la preeclampsia con valores invariables de los marcadores diagnósticos volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos.

Otra limitación del estudio es no tener un diagnóstico definitivo al momento de hacer revisión de historias clínicas pues en muchos casos se trabaja con diagnósticos presuntivos.

Este estudio es viable realizar, porque el Hospital regional Cayetano Heredia, el cual es el hospital ESSALUD con la mayor población de pacientes gestantes en la región. El período de tiempo es adecuado, puesto que todos los pacientes acuden por consultorios externos una vez al mes, para recoger su medicación y tomar exámenes auxiliares de control, este es un momento adecuado para tomar la información necesaria.

III. OBJETIVOS:

3.1 OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la validez del volumen plaquetario medio, conteo plaquetario y el índice neutrófilos/linfocitos como marcadores de preeclampsia al final del embarazo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar y comparar las características clínicas de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia como pacientes sanas al final de su embarazo.
2. Determinar los valores del volumen plaquetario medio, conteo plaquetario y el índice neutrófilos/linfocitos tanto en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia como pacientes sanas al final de su embarazo.
3. Identificar los valores del volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos entre las pacientes primigestas y multigestas tanto en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia como pacientes sanas al final de su embarazo.
4. Determinar los valores del volumen plaquetario medio e índice neutrófilos/linfocitos y relacionarlo a la edad gestacional en semanas de las pacientes al final del embarazo.
5. Determinar el valor del volumen plaquetario medio y su relación a los valores del número de plaquetas en pacientes con diagnóstico de preeclampsia como pacientes sanas al final de su embarazo.
6. Identificar las características de severidad para el diagnóstico de preeclampsia en las pacientes pertenecientes al grupo de casos.

IV. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

4.1 ANTECEDENTES

- Akil, Mehmet A (Turquía 2015), en su estudio en el que busca examinar el papel de los parámetros hematológicos para la predicción de la gravedad de la hipertensión en mujeres preeclámpicas. Con valores de MPV (fL) de 7.5 ± 0.5 , 8.5 ± 1.5 y 9.2 ± 1.5 para pacientes controles, pacientes con preeclampsia leve y preeclampsia severa respectivamente. Mientas que el índice Neu/Lym 4.5 ± 1.5 , 6.2 ± 4 , 7.5 ± 5 para pacientes controles, pacientes con preeclampsia leve y preeclampsia severa respectivamente. Concluye que el volumen plaquetario medio y la relación de linfocitos neutrófilos emergieron como predictores independientes de la gravedad de la hipertensión en la preeclampsia. (Akıl, y otros, 2015)
- Yücel, Burak (Turquía 2017) en su estudio de cohortes retrospectivo cuyo objetivo era evaluar los cambios en NLR, MPV y otros marcadores en la preeclampsia y su uso en la predicción de la gravedad de la EP, y en el que encontró que el MPV 8.60 (5.18-14.32), 8.71 (6.50-15.81) y 9.92 (6.84-16.61) para pacientes controles, pacientes con preeclampsia leve y preeclampsia severa respectivamente. Y concluyo que el MPV puede ser marcador clínicos útil en la predicción de EP grave. (Yücel & Ustun, 2016)
- Kashanian, Maryam (Iran 2013) cuyo propósito es determinar el valor de la medición del volumen plaquetario medio (MPV) en el primer y tercer trimestre del embarazo para la predicción de la preeclampsia. El MPV en el primer trimestre

fue de 10.2 ± 1.06 y 9.68 ± 1.09 en el grupo con preeclampsia y grupo control respectivamente; el MPV en el tercer trimestre 10.16 ± 1.23 y 9.62 ± 1.12 en el grupo con preeclampsia y grupo control respectivamente. El conteo de plaquetas en el primer trimestre fue de 196.8 ± 60 y 207.9 ± 52.7 y en el tercer trimestre 185.6 ± 60.1 y 201.3 ± 60.7 tanto para el grupo con preeclampsia y grupo control respectivamente. Finalmente concluyo que el MPV en el primer y tercer trimestre del embarazo es más alto en las mujeres que eventualmente serían preeclámpticas, pero tiene un bajo valor predictivo y no es un buen predictor de preeclampsia. Y en cuanto al conteo plaquetario, el área debajo de la curva es 0.5 para ambos tiempos y no tiene un valor de diagnóstico significativo. (Kashanian, Hajjaran, Khatami, & Sheikhansari, 2013)

- Cifuentes-De La Portilla, Christian (Colombia 2017), buscaba evaluar la variación del volumen plaquetario medio (VPM) como un marcador clínico relacionado con el desarrollo de la preeclampsia. Con valores de VPM en el primer trimestre de $10,3 \pm 0,8$ y $10,6 \pm 0,6$ en no preeclampticas y preeclampticas respectivamente; y en el tercer trimestre de $10,5 \pm 1$ y $11,5 \pm 0,9$ en no preeclampticas y preeclampticas respectivamente y concluyo que la evaluación de la variación de VPM entre el primer y tercer trimestre de gestación podría ser un método útil para el diagnóstico de la preeclampsia, independientemente del valor medido en cada etapa. (Cifuentes De la Portilla & Chang García, 2017)
- AlSheeha MA (Arabia Saudita 2016) en su estudio, cuyo objetivo es comparar los índices de plaquetas, a saber, el recuento de plaquetas (PC), el volumen plaquetario

medio (MPV), y la relación PC a MPV en mujeres con preeclampsia en comparación con controles sanos. Encuentra un MPV de 10,0 (9.3–10.8) y 10,1 (9.4–10.8) para casos y controles respectivamente y un $PC \times 10^3/\mu L$ de 236,5 (176.0–278.25) y 259,0 (215.7–322.7) para casos y controles respectivamente. Y en el que concluye que un valor de $PC < 248.010 \times 10^3 / \mu L$ y PC a MPV ratio 31.2 son predictores válidos de preeclampsia. (AlSheeha, Alaboudi, Alghasham, Iqbal, & Adam, 2016)

- Dundar, Ozgur (Turquía 2008) en su estudio, en el que su objetivo es investigar si los cambios hematológicos detectables por el conteo sanguíneo completo simple (CSC) (cambios en el tamaño de las plaquetas en la gestación y el poder predictivo del VPM) preceden al desarrollo de la preeclampsia. Usando el análisis de la curva ROC identifico un $MPV > 8.5 \text{ fL}$ como punto de corte óptimo para la predicción de preeclampsia con sensibilidad del 78% y una especificidad del 86%. Se concluye que el MPV aumenta gradualmente en las mujeres embarazadas afectadas por preeclampsia en comparación con las mujeres con embarazos normales. (Dundar, y otros, 2008)
- Viana-Rojas, Jesús Antonio, (México 2017) cuyo objetivo de su estudio es evaluar la relación del VPM con la severidad de la preeclampsia. Se encontró que un valor de VPM de 11.45 fue identificado como el punto de corte más efectivo para definir severidad en pacientes con preeclampsia.

Siendo sus valores medios tanto para pacientes del grupo de casos y controles respectivamente de 11.8 (2.4) y 11.0 (1.4). Por su parte el conteo de plaquetas x

10^3 fue de 193 (102) y 221 (69) para el grupo de casos y controles respectivamente. Se concluyó que el VPM es un medio accesible asociado a la severidad de la preeclampsia. (Viana-Rojas, y otros, 2017)

- Miranda Salazar, Ivan G (Ecuador 2017) en su trabajo de tesis en el que busco identificar la validez del volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos como marcadores en pacientes con diagnóstico de preeclampsia por medio de una biometría hemática convencional. Con valor de punto de corte de VPM= 9 e INL= 4,01, se tomaron en cuenta para determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y no se encontró diferencias estadísticamente significativas tanto para INL como para VPM. (Miranda Salazar, 2017)
- Avalos Huamán, Omar L (Perú 2016), cuyo objetivo es evaluar si el volumen plaquetario medio es un marcador serológico de preeclampsia en gestantes atendidas en el hospital Belén de Trujillo en el periodo 2011 a 2015 y encontró valores de VPM de $11,58 \pm 0,98$ y $10,38 \pm 1,83$ tanto para pacientes con preeclampsia como no preeclámpicas, y en el que se concluye que el volumen plaquetario medio es un marcador de preeclampsia. (Avalos Huamán, 2016)
- Escobar Lucho, Josseph (Perú 2016) en su trabajo de tesis busco determinar si el índice neutrófilos linfocitos es un predictor de preeclampsia en el hospital Víctor Lazarte Echegaray, en el que encontró que la media del índice neutrófilos/linfocitos fue de 5.39 ± 1.75 y en el grupo de control fue de 2.82 ± 0.80 . evidenciando que el índice neutrófilos/ linfocitos fue significativamente

mayor en el grupo de preeclampsia en comparación con el grupo de control.

(Escobar Lucho, 2016)

4.2 BASES TEÓRICAS Y DEFINICIONES CONCEPTUALES

El colegio americano de ginecología y obstetricia continúa el primer esquema de clasificacion designados en 1972 por el mismo colegio: (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013)

1- HIPERTENSIÓN CRÓNICA

2- PREECLAMPSIA: PREECLAMPSIA o PE SEVERA

3-HIPERTENSIÓN CRÓNICA MÁS PREECLAMPSIA AGREGADA

4-HIPERTENSIÓN GESTACIONAL-TARDIA- TRANSITORIA

PREECLAMPSIA

La preclampsia es una enfermedad de carácter progresivo e irreversible que afecta múltiples órganos. La preeclampsia es un síndrome que incluye principalmente desarrollo de hipertensión de nueva aparición en la segundo mitad del embarazo. Aunque a menudo va acompañado de proteinuria de nueva aparición, la preeclampsia puede estar asociada con muchos otros signos y síntomas, incluido los disturbios visuales, dolores de cabeza, dolor epigástrico y el rápido desarrollo de edema. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013)

Es un síndrome multisistémico constituido por un grupo heterogéneo de complicaciones médicas cuyo denominador común es el incremento de la presión arterial acompañado o

no a proteinuria durante el la segunda mitad del embarazo. (Ministerio de Salud. Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2013)

La hipertensión no significa que un paciente tenga preeclampsia; se requieren otros criterios. En la mayoría de los casos, esta será la proteinuria de nueva aparición, pero en ausencia de proteinuria que cumple o excede el umbral de diagnóstico, cualquiera de los siguientes puede establecer el diagnóstico: trombocitopenia de nueva aparición, alteración de la función hepática, insuficiencia renal, edema pulmonar o disturbios visual o cerebral. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013)

Proteinuria se define por la excreción de 300 mg o más de proteína en una orina de 24 horas colección (o esta cantidad extrapolada de un tiempo colección). Alternativamente, una relación proteína / creatinina de al menos 0.3 (cada uno medido como mg / dL) es un equivalente umbral aceptable para el diagnóstico.

Una lectura de tira reactiva de 1+ también sugiere proteinuria, pero debido a que este método cualitativo tiene muchos resultados falsos positivos y falsos negativos, debería ser utilizado para el diagnóstico solo cuando los métodos cuantitativos no están disponibles. Alternativamente, el diagnóstico puede ser establecido por la presencia de hipertensión como se define anteriormente en asociación con trombocitopenia (plaquetas contar menos de 100,000 / microlitro), hígado deteriorado función (concentraciones sanguíneas elevadas de transaminasas hepáticas) al doble de la concentración normal), el nuevo desarrollo de insuficiencia renal (creatinina sérica) concentración superior a 1,1 mg / dL o una duplicación de la concentración sérica de creatinina en ausencia de otra enfermedad renal), edema pulmonar o aparición reciente alteraciones cerebrales o visuales. La

proteinuria no es absolutamente requerida para el diagnóstico de preeclampsia. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013)

TABLA 1. DEFINICIÓN DE PREECLAMPSIA.

Diagnóstico de preeclampsia	
Presión arterial	Presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg o diastólica mayor o igual a 90 mmHg, en dos ocasiones 4 horas aparte, luego de las 20 semanas de edad gestacional.
	Presión arterial sistólica mayor o igual a 169 mmHg o diastólica mayor o igual a 110 mmHg, en dos ocasiones 4 horas aparte o si requiere terapia antihipertensiva antes de esas 4 horas.
Y	
Proteinuria	300 mL o más de proteína en orina colectada por 24 horas
	Ratio de proteína/creatinina urinaria mayor a 0,3
	Dipstick + 1 o más
O en la ausencia de proteinuria, una de las siguientes	
Trombocitopenia (< 100 000/mL)	
Incremento de enzimas hepáticas al doble del límite normal, dolor abdominal persistente en el cuadrante superior derecho o epigastrio	
Insuficiencia renal (creatinina mayor a 1,1 mg/dL o el doble de la creatinina basal)	
Edema pulmonar	
Cefalea persistente o cambios visuales	



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

Incidencia y prevalencia

A nivel mundial, la incidencia de preeclampsia oscila entre 2-10% de los embarazos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la incidencia de preeclampsia es siete veces mayor en los países en desarrollo que en los desarrollados (2,8% y 0,4% de los nacidos vivos respectivamente). (Vargas H, Acosta A, & Moreno E, 2012)

En el Perú afecta de 7 al 10 % de la población gestante y representa la segunda causa de muerte materna (17%), es responsable importante de muerte perinatal (17.5 %) y la primera causa de restricción de crecimiento intrauterino.

En el hospital nacional Cayetano Heredia se presenta en el 8-13% de los embarazos. (Ministerio de Salud. Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2013)

Fisiopatología

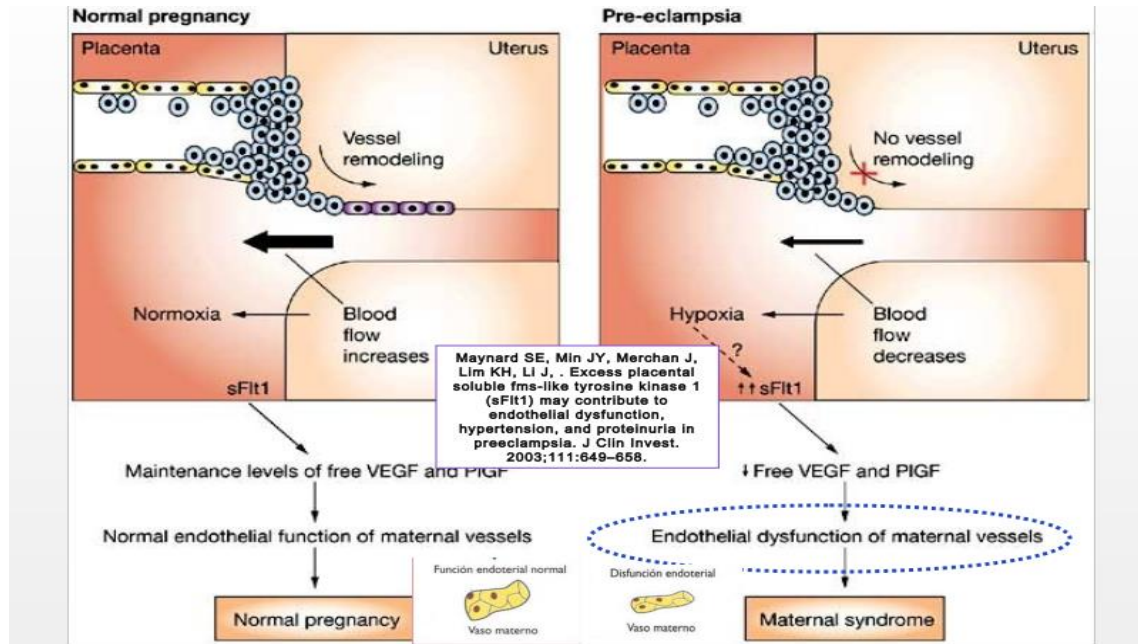
La fisiopatología es compleja y ha estado sujeta a investigación por décadas; no sólo depende de las condiciones periconcepcionales, del feto y del genotipo placentario, sino también de la pareja, susceptibilidad paterna y de la capacidad del sistema inmune materno para tratar con el embarazo, así como de factores genéticos. Hay varios mecanismos claves involucrados que eventualmente conducen al síndrome clínico de preeclampsia: la respuesta inmune en la interfase placenta-madre, placentación superficial con insuficiente remodelación de las arterias espirales uterinas, un desbalance entre factores angiogénicos y estrés oxidativo que desencadena inflamación sistémica. El resultado es insuficiente función placentaria combinado con liberación de factores placentarios dentro de la circulación materna acoplado a una exagerada respuesta inflamatoria que causa una disfunción endotelial generalizada, activación de leucocitos, del complemento y aglutinación. (González Navarro, Martínez Salazar, García Nájera, & Sandoval yala, 2015)

Placentación y angiogénesis

Las células NK son la población predominante de las células linfoides deciduales. Durante el embarazo temprano se acumulan como un denso infiltrado alrededor de las células del citotrofoblasto invasor. Cooperan con el trofoblasto extraveloso para remodelar a las arterias espirales, sufriendo éstas una transición epitelial a endotelio a través de la liberación de citocinas que están involucradas en la angiogénesis y estabilidad cardiovascular, tales como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), TGF-beta y endoglina soluble. (González Navarro, Martínez Salazar, García Nájera, & Sandoval yala, 2015)

El ligando factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y sus receptores juegan un papel esencial en la función normal y patológica del endotelio. El receptor VEGFR1 también conocido como FLT1 (Fms-like tyrosine kinase 1) es un tipo receptor tirosina quinasa con múltiples ligandos tales como el factor de crecimiento placentario (PlGF), VEGF-A y VEGF-B (factores proangiogénicos).

La forma soluble no transmembrana de sFLT1 se encuentra marcadamente elevada en la circulación de mujeres con preeclampsia; el concepto actual de sFLT1 en la preeclampsia es que atrapa a sus ligandos VEGF y PlGF reduciendo su libre circulación por debajo de un nivel crítico (sFLT1 es un factor antiangiogénico). La placenta tiene el más alto nivel de expresión de RNAm de FLT1 en comparación con otros tejidos y la expresión está sobreexpresada por la hipoxia, la cual eleva la promoción del gen FLT1 en el 80% de la placenta. (González Navarro, Martínez Salazar, García Nájera, & Sandoval yala, 2015)



Estrés oxidativo e inflamación

Indudablemente, en la preeclampsia la hipoperfusión placentaria es una ruta potencial para especies reactivas de oxígeno (ROS) y citocinas proinflamatorias, las cuales pueden inducir estrés oxidativo y disfunción celular endotelial en la circulación materna y fetal. El daño en la remodelación de las arterias espirales resulta en entrada de la sangre materna al espacio intervilloso a muy elevada presión y velocidad. Esto expone a las vellosidades placentarias a fluctuaciones de la concentración de oxígeno. El estrés oxidativo causado por esa hipoxia/reoxigenación daña generando daño en la oxidación de lípidos y proteínas

placentarias que son proinflamatorias. También resulta en estrés mitocondrial y del retículo endoplásmico, apoptosis y necrosis tisular. El estrés oxidativo activa al factor de transcripción NF-kB fundamental para la respuesta inflamatoria y un sensor celular de estrés. Esta secuencia de eventos vincula el estrés oxidativo con la inflamación por dos vías: a) el trofoblasto necrótico produce activación sistémica de células endoteliales a través de la IL-6, b) las partículas derivadas del sincitiotrofoblasto liberadas a la circulación materna interactúan con los leucocitos y monocitos estimulando la producción de citocinas proinflamatorias. Se ha confirmado un aumento del proceso inflamatorio en la sangre materna y en cordón umbilical de preeclámpticas; la placenta llega a ser una fuente considerable de citocinas a lo largo del embarazo. (González Navarro, Martínez Salazar, García Nájera, & Sandoval yala, 2015)

Factores de riesgo

Las condiciones que han demostrado aumentar el riesgo para desarrollar preeclampsia con evidencia clínica son las siguientes:

- Primiparidad
- Embarazo preeclámptico previo
- Hipertensión crónica o enfermedad renal crónica o ambas
- Historial de trombofilia
- Embarazo múltiple

- Fertilización in vitro
- Historial familiar de preeclampsia
- Diabetes mellitus tipo I o diabetes mellitus tipo II
- Obesidad
- Lupus eritematoso sistémico
- Edad materna avanzada (más de 40 años)

PREDICTORES DE PREECLAMPSIA

Un gran esfuerzo se ha dirigido a la identificación de factores demográficos, bioquímicos analitos, o hallazgos biofísicos, solo o en combinación, para predecir temprano en el embarazo el posterior desarrollo de preeclampsia. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013)

ESTUDIO DOPPLER DE LAS RESISTENCIAS DE LAS ARTERIAS UTERINAS.

La ecografía Doppler es una técnica no invasiva, y, en este contexto, se usa para estudiar la circulación uteroplacentaria y los cambios en la resistencia al flujo sanguíneo.

El cambio de flujo se puede medir como pulsatilidad índice (PI) o índice de resistencia (RI). (Papageorgiou, Yu, Cicero, Bower, & Nicolaides, 2002)

A medida que progresa un embarazo sin complicaciones, resistencia al flujo sanguíneo en las arterias uterinas disminuye con la gestación debido a la invasión de las arterias espirales por los trofoblastos. (Bolin, y otros, 2012)

Esa mayor resistencia al flujo sanguíneo en las arterias uterinas se ha observado en embarazos complicados por trofoblasto alterado invasión de las arterias espirales, como ocurre con preeclampsia placentaria. (Lai, Poon, Pinas, Bakalis, & Nicolaides, 2013)

El cambio en el flujo sanguíneo de la arteria uterina entre el primer y segundo trimestres han sido examinados mediante exámenes de detección para identificar embarazos en riesgo de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal. (Bolin, y otros, 2012)

El aumento de la impedancia en las arterias uterinas es más reflectante de las complicaciones del embarazo pretérmino que aquellos a término, ya que la placentación deficiente es más asociado con preeclampsia de inicio temprano. (Lai, Poon, Pinas, Bakalis, & Nicolaides, 2013)

BIOMARCADORES

FIBRONECTINA

Fibronectina, que es liberada por la placenta, se asocia con daño endotelial e inflamación en la preeclampsia. Mayores niveles de fibronectina en plasma han sido reportados en mujeres con preeclampsia en comparación con embarazos sin complicaciones que conducen a la investigación sobre su habilidad predictiva para la preeclampsia. (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2016)

FACTOR DE CRECIMIENTO PLACENTARIO (PIGF)

PIGF, que es miembro del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), es un factor pro-angiogénico producido por el sincitiotrofoblasto.

PIGF está en concentraciones circulantes maternas más bajas en el momento de la enfermedad con preeclampsia, en comparación con embarazo normal. (Ghosh, Raheja, Tuli, Raghunandan, & Agarwal, 2013)

La tendencia esperada de las concentraciones de PIGF en gestaciones normales es un aumento ininterrumpido durante los dos primeros trimestres de embarazo, con un pico máximo en 29-32 semanas de gestación, disminuyendo posteriormente. Su disminución, se piensa que se produce por un aumento del sFlt-1 entre la semana 33-36 hasta final del embarazo y de hecho, las concentraciones de ambos son recíprocos, es decir, cuanto mayor son los valores de sFlt-1 menores son los de PIGF. (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2016)

VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO (VPM)

El volumen plaquetario medio (VPM), o MPV por sus siglas en inglés, es una medida que describe el tamaño medio de las plaquetas en la sangre. Puede llevarse a cabo como parte de un hemograma completo. Dado que el tamaño promedio de plaquetas es más grande cuando la producción de plaquetas aumenta, los resultados de la prueba MPV se pueden utilizar para hacer inferencias acerca de la producción de plaquetas en la médula ósea o

problemas de destrucción de plaquetas. (Gutiérrez-Romero, Gutiérrez-Grobe, & Carrillo-Esper, 2013)

Se revisaron diversos estudios de cohorte en el que determinó que 95% de 326 pacientes tuvieron un volumen plaquetario entre 7.2 y 11.7 fL, y que un paciente con volumen plaquetario medio mayor a éste debía ser cuidadosamente evaluado, especialmente para enfermedades arteriales oclusivas. (Demirin, y otros, 2011)

FORMACIÓN Y ACTIVACIÓN DE PLAQUETAS

En la especie humana, los megacariocitos representan de 0.05% a 0.1% de las células nucleadas de la médula ósea y su número aumenta cuando se incrementa la demanda de plaquetas. Cada megacariocito produce alrededor de 1000 a 3000 plaquetas. (Gutiérrez-Romero, Gutiérrez-Grobe, & Carrillo-Esper, 2013)

Después de dejar la médula ósea, las plaquetas circulan durante 10 días. (Davì & Patrono, 2007)

En el cromosoma 7q22.3 se encuentra un locus genético que se asocia con el volumen plaquetario medio; el alelo G menor rs342293 se asoció con aumento del volumen plaquetario medio y también con disminución de la reactividad plaquetaria, medida como la proporción plaquetaria activada unida a la anexina V Y el nivel de unión al fibrinógeno. Con base en lo anterior, se concluye que el locus 7q22.3 es responsable de una pequeña fracción (1.5%) de la variabilidad total del volumen plaquetario medio atribuible a factores genéticos, lo que puede resultar, en ocasiones, en elevación de volumen

plaquetario medio sin causa aparente, confiriendo el mismo riesgo independiente de mal pronóstico y mayor prevalencia en enfermedades cardiovasculares y protrombóticas. Soranzo N, como se citó en (Gutiérrez-Romero, Gutiérrez-Grobe, & Carrillo-Esper, 2013) La relación entre la inflamación vascular aún no se ha esclarecido; sin embargo, se conoce que las plaquetas son una fuente de mediadores inflamatorios y que la activación de las plaquetas puede ser un componente clave en la aterotrombosis y en diferentes procesos patológicos. (Davì & Patrono, 2007)

Las plaquetas grandes son metabólicamente y enzimáticamente más activas que las pequeñas y tienen alto potencial trombótico debido al aumento del tromboxano A₂ y B₂ por unidad/volumen y a la expresión del receptor de la glicoproteína IIb-IIIa. Las Plaquetas grandes son más densas y contienen más gránulos-a que pueden liberar sustancias protrombóticas incluidos: factor plaquetario, selectina- P y factor derivado del crecimiento plaquetario, factor quimiotáctico y mitogénico que contribuye a la proliferación vascular neo-intimal. Este tipo de plaquetas tiene pobre respuesta al tratamiento antiplaquetario porque están más reticuladas que las plaquetas de tamaño normal. (Chu, y otros, 2010)

En los modelos experimentales, y también en el ser humano, se ha demostrado que las plaquetas grandes se agregan rápidamente con ADP y colágeno, contienen más gránulos densos y producen en mayor cantidad factores protrombóticos, como tromboxano A₂, serotonina y trombomodulina, en comparación con las plaquetas de tamaño normal o reducido. Bajo circunstancias normales existe una relación inversa entre el tamaño y el número de plaquetas. Por tal razón, la masa plaquetaria total, producto del volumen plaquetario medio y la cuenta plaquetaria (“plaquetocrito”) está estrechamente regulada.

Cuando hay una disminución de la cuenta plaquetaria, la trombopoyetina estimula los megacariocitos de la médula ósea y sus núcleos se vuelven lobulados, con un contenido alto de ADN (mayor ploidia). Los megacariocitos estimulados producen grandes plaquetas. Por consiguiente, se espera ver plaquetas con volumen plaquetario medio alto en trombocitopenia destructiva cuando coexiste la estimulación de megacariocitos. De forma inversa se espera ver plaquetas con volumen plaquetario medio bajo en estados trombocitopénicos asociados con hipoplasia o aplasia medular. (Gutiérrez-Romero, Gutiérrez-Grobe, & Carrillo-Esper, 2013)

PLAQUETAS DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo normal los factores de la coagulación, a excepción de los factores XI y XIII, aumentan al igual que las concentraciones de fibrinógeno. Por otro lado, disminuyen algunos factores anticoagulantes como la proteína S y la actividad fibrinolítica, creándose un estado procoagulante, el cual es más marcado alrededor del término del embarazo y en el postparto inmediato. En el embarazo normal, las plaquetas disminuyen cerca de 10%, especialmente durante el tercer trimestre, debido a hemodilución o destrucción acelerada de éstas. (Petersen, Fuentes, & Lacassie, 2006)

La vida útil de las plaquetas disminuye y el VPM aumenta mínimamente durante el embarazo. Se ha sugerido que el aumento del consumo de plaquetas en la circulación uteroplacentaria es la explicación de la reducción en el número de plaquetas circulantes. El recuento de plaquetas baja temprano en la hipertensión y antecede a los cambios

renales, proponiendo un papel activo del consumo de plaquetas en la fisiopatología de este trastorno. Una reducción en el recuento de plaquetas y un tamaño de plaquetas elevado son características comunes de la hipertensión en el embarazo. En las primeras etapas de la hipertensión en el embarazo, la agregación plaquetaria aumenta, en la enfermedad grave establecida disminuye. En la fase clínica de la hipertensión en el embarazo, la imagen típica del caso es uno de un estado vasoconstrictivo con bajo volumen plasmático y gasto cardíaco, presión arterial alta y resistencia vascular sistémica en combinación con signos de daño orgánico [proteinuria, hemólisis elevación de las enzimas hepáticas, baja de plaquetas síndrome de (HELLP)]. (Piazzè , Gioia , Spagnuolo , & Cerekja , 2011)

ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS (INL)

El índice neutrófilos/linfocitos (INL) es un marcador inflamatorio de valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, la determinación de leucocitos en sangre periférica es un método de bajo costo y sencillo, parte de la rutina común en la evaluación de pacientes, que permite evaluar la presencia de inflamación. Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilos/linfocitos) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias. Este parámetro ha demostrado ser un marcador inflamatorio con alto poder predictivo de fallecimiento, infarto agudo de miocardio o severidad de enfermedad coronaria. Además, diversos estudios han investigado la relación del INL con la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial, la obesidad, la

hiperlipidemia y la disfunción endotelial. (Martínez-Urbistondo, Beltrán, Beloqui , & Huerta, 2016)

El valor predictivo positivo de NLR para la preeclampsia se determinó mediante análisis ROC. En un punto de corte nivel de 4.01, NLR predijo con precisión la preeclampsia (Intervalo de confianza del 95% 0.524-0.612), $p = 0.002$ con sensibilidad y tasas de especificidad de 79.1% y 38.7% y positivos y negativos valores predictivos de 73.6% y 72.3%, respectivamente. (Kirbas, y otros, 2015)

DIAGNÓSTICO

Presión arterial:

- Mayor/igual 140 la sistólica o mayor/igual 90 la diastólica en dos ocasiones separadas por al menos cuatro horas después de las 20 semanas de gestación en mujeres con TA normal previa.
- Mayor/igual 160 la sistólica o mayor/igual 110 la diastólica, la hipertensión puede ser confirmada con un intervalo corto (15 minutos) para facilitar la terapia antihipertensiva.

Proteinuria:

- Mayor/igual 300 mg en orina recolectada en 24 horas.
- Índice proteína/creatinina mayor/igual 0.3 mg/dl.
- 1+ en tirilla reactiva si los métodos cuantitativos no están disponibles.

En ausencia de proteinuria, la presencia de cualquiera de los siguientes signos

(Características de preeclampsia severa):

- Trombocitopenia, recuento de plaquetas menos de 100000
- Insuficiencia renal: creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dl o el doble de concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal.
- Fallo de la función hepática: concentración sanguínea elevada de transaminasas dos veces de lo normal.
- Edema pulmonar
- Síntomas visuales o cerebrales
- Dolor persistente en cuadrante superior derecho o epigastrio que no responde a medicación y no se debe a otro diagnóstico

FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

a. Hipótesis Nula:

H_a: “El volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos no se encuentran aumentados en pacientes con diagnóstico de preeclampsia.”.

b. Hipótesis Alternativa:

H₀: “El volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos se encuentran aumentados en pacientes con diagnóstico de preeclampsia.”.

VI. DISEÑO METODOLÓGICO.

6.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN:

El presente estudio retrospectivo de tipo observacional de casos y controles que comprende el periodo enero-diciembre del año 2017.

6.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

- ⇒ **Por la relación del investigador con el fenómeno en estudio:** Estudio Observacional.
- ⇒ **Por la disponibilidad del dato que se va a captar:** Estudio retrospectivo.
- ⇒ **Por la evolución del fenómeno en estudio:** Transversal.
- ⇒ **Por su alcance del estudio:** Analítico – Comparativo

6.3 POBLACIÓN Y MUESTRA:

6.3.1 UNIVERSO:

El universo comprende todas las pacientes que finalizaron su embarazo en el Hospital regional Cayetano Heredia en el periodo enero– diciembre 2017. Los controles son embarazos sanos, sin complicaciones mayores de 37 semanas reclutados en el mismo periodo.

6.3.2 POBLACIÓN:

El universo comprende todas las pacientes que presentaron diagnóstico de preeclampsia en el Hospital regional Cayetano Heredia en el periodo enero– diciembre 2017. Los controles son embarazos sanos del mismo número del total de casos, sin complicaciones mayores de 37 semanas reclutados en el mismo periodo.

6.3.3 MUESTRA:

6.3.3.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se procede a calcular el tamaño muestral en cada cohorte, con la fórmula de tamaño muestral de poblaciones finitas.

Si tomamos en cuenta que según reportes estadísticos del hospital regional Cayetano Heredia, en el periodo 01 de enero - 31 de diciembre del 2017, se presentaron 336 casos de pacientes gestantes con diagnóstico de preeclampsia. Este valor lo tomamos como nuestro valor de población.

6.3.3.2 TIPO DE MUESTREO:

Muestreo Probabilístico Aleatorio Estratificado con Afijación Simple. Para lograr el acceso por igual en ambos tipos de pacientes (casos: pacientes pre eclámpicas en dicho periodo de tiempo y controles: son embarazos sanos), se hizo la estimación correspondiente para cada

6.3.3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con embarazos mayores de 24 semanas de gestación.
- Diagnóstico de preeclampsia.
- Primigestas y multigestas.

6.3.3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Hipertensión arterial crónica.
- Nefropatía.
- Diabetes Mellitus.
- Lupus Eritematoso Sistémico.
- Síndrome antifosfolípidos.
- Embarazo múltiple.
- Datos incompletos de la historia clínica.

6.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

variable	Definición	Proceso de medición	Indicador	Escala
Preeclampsia ¹	Hipertensión gestacional con presencia de proteinuria = a 300 mg/24 horas, a partir de las 20 semanas de gestación. O en ausencia de proteinuria la presencia de alguno de los signos de afectación multisistémica	Ficha de recolección de datos	Tensión arterial: < 140/90 normal ≥140/90 Hipertensión Proteinuria en 24 horas: < 300 mg normal ≥ 300 mg proteinuria Signos de severidad: Plaquetas < 100000 Creatinina > 1.1 mg/dl	1: cumple criterios diagnósticos = preeclampsia 2: no cumple criterios diagnósticos = sana

¹ Hypertension in pregnancy. Report of the american college of obstetricians and gynecologists. Vol 122. No 5, november 2013

			<p>Transaminasas dos veces lo normal</p> <p>Edema pulmonar</p> <p>Cefalea persistente o cambios visuales</p>	
Volumen plaquetario medio	El volumen plaquetario medio es la medición geométrica del tamaño de las plaquetas y tiene una relación inversa con el número de éstas.	Ficha de recolección de datos	Normal 7,2-11,7	<p>1: < 7.2</p> <p>2: 7.2 – 11.7</p> <p>3: > 11.7</p>
Índice neutrófilos/linfocitos	Es un marcador inflamatorio de valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares	Ficha de recolección de datos	Normal: 4.01 K/uL	<p>1: normal</p> <p>2: alterado</p>

Paridad	Número de partos > 20 semanas de gestación	Ficha de recolección de datos		1:primigesta 2: multigesta
Edad	Cantidad de años que un ser ha vivido desde su nacimiento.	Ficha de recolección de datos	Número de años vividos, reportado en la Historia Clínica.	1: <20 años 2: 20 a 35años 3:>35 años
Edad gestacional	Duración del embarazo en semanas desde la fecha de ultima regla hasta el parto	Ficha de recolección de datos	Numero de semanas	1: 20–24 semanas 2: 25–36 semanas 3: >36 semanas

6.5 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

6.5.1 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se plantea conseguir la autorización formalizada para acceder a la revisión de las historias clínicas de las pacientes que terminaron su embarazo en el Hospital regional Cayetano Heredia, que se encuentran en los expedientes clínicos de esta institución, con la ayuda de la tabla de recolección de datos en la que constan las variables a investigar, la misma que se encuentran en el anexo 1.

Los valores de las principales variables tomadas en cuenta en la realización de este trabajo se obtendrán por medio de la biometría hemática que se solicita de manera convencional a las pacientes que se incluirán en el estudio.

6.5.2 PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS

Para la recolección de datos se utilizara la tabla que se muestra en el anexo 1, posteriormente se ingresara y se recolectaran en las herramienta del programa Excel 2013; posteriormente los datos serán analizados en el programa SPSS statictis v22 y a partir de este se generaran tablas de distribución para todas las variables para el posterior análisis descriptivo e inferencial.

En el análisis descriptivo se calculara la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo con la curva ROC y la razón de verosimilitud (OR) del volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos para determinarlos como marcadores de preeclampsia.

Para lo anterior se decidió tomar en cuenta los valores de referencia para puntos de corte según bibliografía citada. Con un VPM con valor de 9 fL, conteo plaquetario de $190 \times 10^6/\text{mm}^3$. (Doğan, y otros, 2015; Akıl, y otros, 2015); Mientras que para el índice neutrófilos/linfocitos el punto de corte será 4,01. (Kirbas, y otros, 2015)

Además se compararán en grupos de acuerdo a la paridad y edad gestacional, para establecer si existen diferencias entre estos.

Para establecer la diferencia de medias del volumen plaquetario medio y del índice neutrófilos/linfocitos se utilizara la t-Student como prueba paramétrica y para el análisis inferencial se realizará con la prueba de CHI cuadrado.

6.6 ASPECTOS ÉTICOS

- **Principio de Beneficencia:**

El presente trabajo respeta este principio dado que es un estudio retrospectivo y descriptivo; por tanto no se pondrá en peligro el estado de salud del paciente al no existir factores de riesgo, dentro del estudio, que condicionen la ocurrencia de un daño a la salud.

- **Principio de autonomía:**

El presente estudio no trasgrede este principio debido a la información será obtenida de las historias clínicas del hospital regional cayetano Heredia y por tanto se mantendrá la confidencialidad de los datos.

- **Principio de Justicia:**

En este estudio se tratará cada dato de manera confidencial tanto sobre el objetivo del estudio como los procedimientos a los procedimientos a seguir.

- **Principio de No maleficencia:**

Lo primero y más importante no hacer daño, "*Primum non nocere*", en todo momento el médico no debe ser autosuficiente y creerse capaz de poder resolver cualquier problema de salud pues ante todo debe de procurar siempre no hacer y si no cuenta con los conocimientos necesarios es mejor no actuar. En el presente estudio no existe ningún factor que pueda dar origen a algún daño en los pacientes por lo que no se estará transgrediendo éste principio. Por lo tanto se respetará su identidad.

VII. RESULTADOS DE LA INVESTIGACION.

7.1. COMPARACIÓN DESCRIPTIVA DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES AL FINALIZAR EL EMBARAZO

El estudio incluyó una muestra de 70 casos y 85 controles, cuyos resultados se describen a continuación. Con respecto a la edad materna, en los casos, la madre más joven tiene 14 años y la de más edad, 42 años, con un promedio de 28.8 ± 6.9 años de edad, mientras que en el grupo control, la madre más joven tuvo 17 años, la de más edad 45 años y la edad media de 29.6 ± 5.9 años de edad.

Con respecto a la edad gestacional, en el grupo de casos, la edad varía entre 27.4 y 42 semanas, con un promedio de 35.9 ± 3.3 semanas, y en el grupo control la edad gestacional varía entre 32 y 41.4 semanas, con una media de 37.9 ± 2.3 semanas.

La presión arterial muestra diferencias importantes en los grupos investigados, mientras que en el grupo control el promedio de la TAS fue de 152.6 ± 13.1 (en un rango de 140 a 200), en el grupo control, la cifra fue de 109.9 ± 11.5 (en un rango de 90 a 130). En el caso de la TAD, el promedio del grupo de casos fue de 97.4 ± 9.7 (en un rango de 80 a 130), y el del grupo control fue de 69.6 ± 8.7 (en un rango de 60 a 90). (Tabla 1)

Los hallazgos también indican que en las pacientes con preeclampsia, el 47.14% fueron primigestas, mientras que el resto, 52.86% fueron multigesta. Los resultados también indican que el 90% de las pacientes tuvo nuevas perturbaciones cerebrales o visuales, el 12.9% tuvo antecedente de preeclampsia y el 22.9% tuvo proteinuria en 24 horas. (Tabla 2)

Tabla 1: comparación descriptiva de características clínicas de casos y controles.

Características clínicas	Casos				Controles			
	Mínimo	Máximo	Media	DS	Mínimo	Máximo	Media	DS
Edad materna	14.0	42.0	28.8	6.9	17.0	45.0	29.6	5.9
Edad gestacional	27.4	42.0	35.9	3.3	32.0	41.4	37.9	2.3
TAS	140.0	200.0	152.6	13.1	90.0	130.0	109.9	11.5
TAD	80.0	130.0	97.4	9.7	60.0	90.0	69.6	8.7

Fuente: Ficha de recolección de datos

Tabla 2: comparación descriptiva de características clínicas de casos y controles.

Características clínicas		casos		controles	
		Nº	%	Nº	%
Paridad	Primigesta	33	47.14%	28	32.9%
	Multigesta	37	52.86%	57	67.1
Total		70	100.0%	85	100%
Nuevas perturbaciones cerebrales o visuales	Si	63	90.0%	0	0%
	No	7	10.0%	0	0%
Total		70	100.0%	0	0%
Antecedente de preeclampsia de las pacientes	Si	9	12.9%	0	0%
	No	61	87.1%	0	0%
Total		70	100.0%	0	0%
Proteinuria en 24 horas de las pacientes	Si	16	22.9%	0	0%
	No	54	77.1%	0	0%
Total		70	100.0%	0	0%

7.2. COMPARACIÓN DESCRIPTIVA DEL CONTEO DE PLAQUETAS, VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO E ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS EN PACIENTES DEL GRUPO DE CASOS Y CONTROLES.

Las plaquetas también difieren en ambos grupos, mientras que en el grupo de casos, el promedio fue de 179.7 ± 71.8 , en el grupo control el promedio fue de 255.5 ± 63.2 .

En cuanto al volumen plaquetario medio, en el grupo control, el promedio fue de 11.9 ± 1.3 (en un rango de 9.5 a 14.8), y en el grupo de casos, el valor medio fue de 10.7 ± 0.9 (en un rango de 8.2 a 12.5). El índice de neutrófilos en el grupo control tuvo un valor medio de 6.1 ± 3.2 (en un rango de 1.6 a 13.1) y en el grupo de casos de 4.7 ± 2.5 (en un rango de 1.7 a 13.8). (Tabla 3).

Tabla 3: comparación descriptiva de características clínicas de casos y controles.

Características clínicas	Casos				Controles				Valores normales.
	Mínimo	Máximo	Media	DS	Mínimo	Máximo	Media	DS	
Plaquetas x $10^3/\mu\text{L}$	30.0	333.0	179.7	71.8	131.0	413.0	255.5	63.2	150 – 450 x $10^3/\mu\text{L}$
Volumen plaquetario medio	9.5	14.8	11.9	1.3	8.2	12.5	10.7	0.9	7.2 – 11.7 fL
Índice de neutrófilos linfocitos	1.6	13.1	6.1	3.2	1.7	13.8	4.7	2.5	>4.01 (positivo) <4.01 (negativo)

Fuente: Ficha de recolección de datos

Tabla 4: predicción y riesgo de preeclampsia según el VPM con valores de corte descritos en los grupos de casos y controles.

Marcador de pre eclampsia		Casos		Controles		Valor de P
		Nº	%	Nº	%	
INL	>=4.01	47	67.1%	47	55.3%	0.133
	< 4.01'	23	32.9%	38	44.7%	
Total		70	100.0%	85	100.0%	
VPM	>=9	70	100.0%	83	97.6%	0.196
	<9'	0	.0%	2	2.4%	
Total		70	100.0%	85	100.0%	

Fuente: Ficha de recolección de datos

Los hallazgos indican además que el marcador de INL no difiere significativamente (Sig.>0.05) en el grupo de casos y controles; en el grupo de casos, el 67.1% presentó un INL igual o superior a 4.01 y el 32.9% tuvo un valor inferior a dicho límite; en el grupo de controles, el 55.3% tuvo un INL superior a 4.01, y el 44.7%, presentó valores inferiores. En cuanto al VPM, en el grupo de casos, el 100% presentó valores superiores o iguales a 9, mientras que en el grupo control, la cifra correspondiente fue de 97.6%. (Tabla 4)

7.3. VALORES Y RELACIÓN DE RIESGO ENTRE LA EDAD MATERNA, EDAD GASTACIONAL Y PARIDAD CON EL INL EN LOS GRUPOS DE CASOS Y CONTROLES.

Tabla 5: valores del VPM y del INL de acuerdo a la edad materna, edad gestacional y paridad en el grupo de casos y controles.

variable			VPM	INL
			media	media
casos	edad	<20 años	11.9	5.7
		20-35	11.8	6
		>35	12.1	6.8
	edad gestacional	25-<37	11.9	6.2
		>37	11.8	6.1
	paridad	primigesta	11.7	6.2
		multigesta	12.1	6
controles	edad	<20 años	10.9	2.6
		20-35	10.7	4.7
		>35	10.2	4.8
	edad gestacional	25-<37	10.8	5.6
		>37	10.6	4.3
	paridad	primigesta	11	4.6
		multigesta	10.5	4.7

Los hallazgos indican que ninguna de las gestantes con preeclampsia tuvo un VPM inferior a 9; en el caso de las pacientes sanas si se encontró algunas con valores inferiores a dicho valor; sin embargo, en este grupo, tampoco se encontró evidencias de que la edad materna, la edad gestacional y la paridad se encuentren relacionadas significativamente (Sig. >0.05) con el VPM. (Tabla 6)

Tabla 6: Relación de riesgo entre la edad materna, edad gestacional y paridad con el VPM en los grupos de casos y controles.

Variables		VPM				OR	IC: 95%	P
		>=9		<9				
		Nº	%	Nº	%			
PREECLAMPSIA	Edad materna							
	<=19 y >=35 años	24	100.0%					
	de 20 a 34 años	46	100.0%					
	Total	70	100.0%					
	Edad gestacional							
	Pre término	35	100.0%					
	A término	35	100.0%					
	Total	70	100.0%					
	Paridad							
	Primigesta	33	100.0%					
	Multigesta	37	100.0%					
	Total	70	100.0%					
SANAS	Edad materna							
	<=19 y >=35 años	18	90.0%	2	10.0%	0.06	0.00 - 1.23	0.053 †
	de 20 a 34 años	65	100.0%	0	.0%			
	Total	83	97.6%	2	2.4%			
	Edad gestacional							
	Pre término	19	100.0%	0	.0%			
	A término	64	97.0%	2	3.0%	1.51	0.07 – 32.84	1.000 †
	Total	83	97.6%	2	2.4%			
	Paridad							
	Primigesta	26	92.9%	2	7.1%			
	Multigesta	57	100.0%	0	.0%	0.09	0.00 – 1.99	0.106 †
	Total	83	97.6%	2	2.4%			

Fuente: Ficha de recolección de datos

†:Prueba exacta de Fisher

Tabla 7: Relación de riesgo entre la edad materna, edad gestacional y paridad con el INL en los grupos de casos y controles.

Variables		INL				OR	IC: 95%	P
		>=4.01		< 4.01'				
		Nº	%	Nº	%			
PREECLAMPSIA	Edad materna					0.55	0.20- 1.55	0.257
	<=19 y >=35 años	14	58.3%	10	41.7%			
	de 20 a 34 años	33	71.7%	13	28.3%			
	Total	47	67.1%	23	32.9%			
	Edad gestacional							
	Pre término	23	65.7%	12	34.3%	0.88	0.32 – 2.38	0.799
	A término	24	68.6%	11	31.4%			
	Total	47	67.1%	23	32.9%			
	Paridad							
	Primigesta	23	69.7%	10	30.3%	0.15	0.46 – 1.70	0.667
	Multigesta	24	64.9%	13	35.1%			
	Total	47	67.1%	23	32.9%			
SANAS	Edad materna					0.44	0.16- 1.24	0.116
	<=19 y >=35 años	8	40.0%	12	60.0%			
	de 20 a 34 años	39	60.0%	26	40.0%			
	Total	47	55.3%	38	44.7%			
	Edad gestacional							
	Pre término	15	78.9%	4	21.1%	3.98	1.20 – 13.28	0.019*
	A término	32	48.5%	34	51.5%			
	Total	47	55.3%	38	44.7%			
	Paridad							
	Primigesta	16	57.1%	12	42.9%	1.12	0.45 – 2.78	0.810
	Multigesta	31	54.4%	26	45.6%			
	Total	47	55.3%	38	44.7%			

Fuente: Ficha de recolección de datos

Los hallazgos no proporcionan evidencias de que la edad materna, la edad gestacional y la paridad se encuentren asociadas en forma significativa (Sig.>0.05) con el Índice

Neutrófilos/Linfocitos, ni en las pacientes con preeclampsia, ni en las pacientes sanas.

(Tabla 7).

7.4. VALORES Y RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE PLAQUETAS Y EL VOLUMEN PLAQUETARIO EN LOS GRUPOS DE CASOS Y CONTROLES.

Tabla 8: Relación entre el número de plaquetas y el volumen plaquetario de las pacientes del grupo de casos y del grupo de controles sanos.

	Variables	Volumen plaquetario				Total	
		Normal: 7.2 - 11.7		>11.7		Nº	%
		Nº	%	Nº	%		
Preeclampsia	Conteo de plaquetas (P=0.002**)						
	<150 x10 ³ /μL	5	23.8%	16	76.2%	21	100.0%
	150 – 450 x10 ³ /μL	31	63.3%	18	36.7%	49	100.0%
	Total	36	51.4%	34	48.6%	70	100.0%
Sanas	Conteo de plaquetas (P=0.013*)						
	<150 x10 ³ /μL	0	.0%	2	100.0%	2	100.0%
	150 – 450 x10 ³ /μL	75	90.4%	8	9.6%	83	100.0%
	Total	75	88.2%	10	11.8%	85	100.0%

Fuente: Ficha de recolección de datos

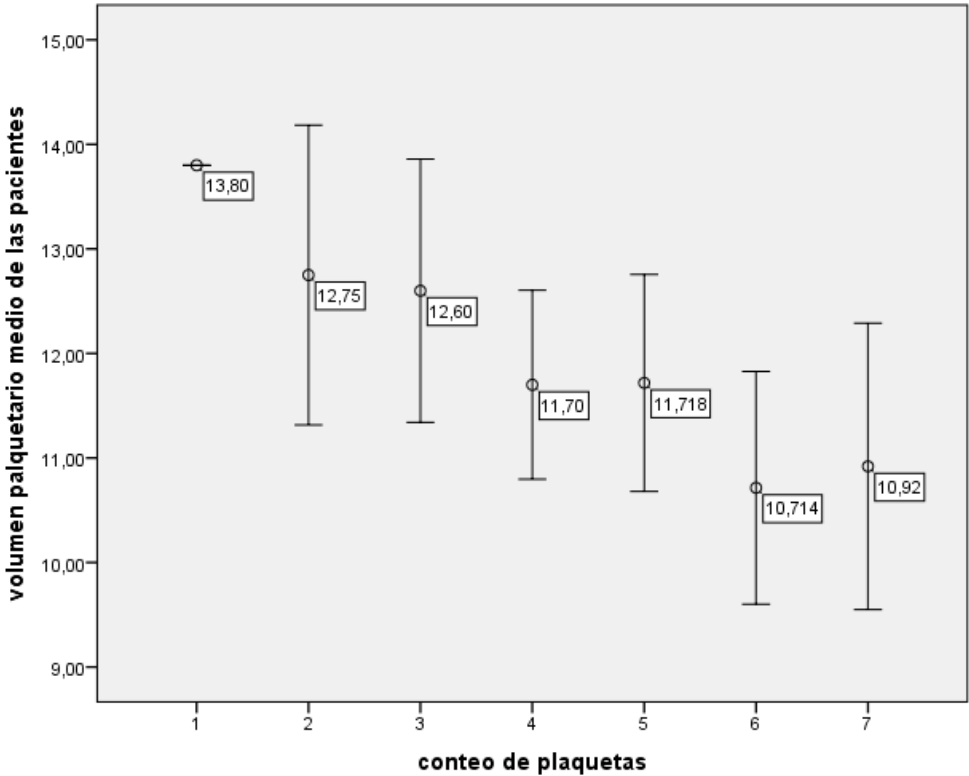
** : Prueba altamente significativa.

* : Prueba significativa

Los resultados dan cuenta que en tanto en las pacientes con preeclampsia, como en las sanas, el conteo de plaquetas se relaciona significativamente ($P < 0.05$) con el volumen plaquetario. En el caso de las pacientes con preeclampsia, se observa que en las que

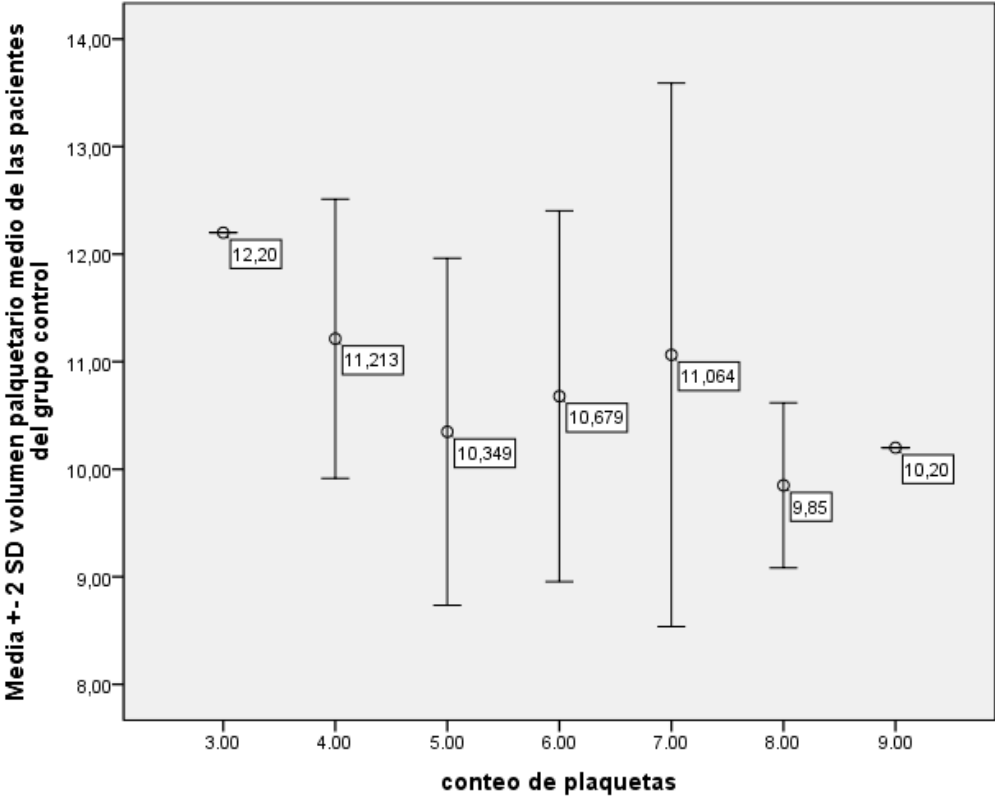
tuvieron conteo de plaquetas $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$, la mayoría de ellas, 76.2%, tuvo un volumen plaquetario superior a 11.7, mientras que en las pacientes con un número normal de plaquetas, la mayoría, 63.3%, tuvo un volumen normal plaquetario. En el caso de las pacientes sanas, las dos que tuvieron plaquetopenia, tuvieron un volumen plaquetario superior a 11.7, mientras que en las que tuvieron un conteo normal, el 90.4%, también tuvo un volumen normal plaquetario. (Tabla 8)

Grafico 1: Relación entre el número de plaquetas y el volumen plaquetario de las pacientes del grupo de casos.



conteo de plaquetas		
Leyenda	Frecuencia	Porcentaje
1=(<50) $\times 10^3/\mu\text{L}$	2	2.9%
2=($51-100$) $\times 10^3/\mu\text{L}$	10	14.3%
3=($101-150$) $\times 10^3/\mu\text{L}$	9	12.9%
4=($151-200$) $\times 10^3/\mu\text{L}$	26	37.1%
5=($251-300$) $\times 10^3/\mu\text{L}$	11	15.7%
6=($301-350$) $\times 10^3/\mu\text{L}$	7	10.0%
7=($351-400$) $\times 10^3/\mu\text{L}$	5	7.1%
Total	70	100.0%

Grafico 2: Relación entre el número de plaquetas y el volumen plaquetario de las pacientes del grupo de casos.



conteo de plaquetas		
Leyenda	Frecuencia	Porcentaje
3=(101-150)x103/ μ L	2	2.4%
4=(151-200)x103/ μ L	15	17.6%
5=(201-250)x103/ μ L	35	41.2%
6=(251-300)x103/ μ L	14	16.5%
7=(301-350)x103/ μ L	11	12.9%
8=(351-400)x103/ μ L	6	7.1%
9=(401-450)x103/ μ L	2	2.4%
Total	85	100.0%

7.5. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE SEVERIDAD DE PARA EL DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA EN PACIENTE DEL GRUPO DE CASOS.

Tabla 9: descripción de los criterios de severidad de preeclampsia.

Criterios de severidad		Nº	%
TAS	Severo	20	28.57%
	No Severo	50	71.43%
Total		70	100.0%
TAD	Severo	13	18.57%
	No Severo	57	81.43%
Total		70	100.0%
Creatinina	Severo	4	5.71%
	No Severo	66	94.29%
Total		70	100.0%
TGO	Severo	16	22.86%
	No Severo	54	77.14%
Total		70	100.0%
TGP	Severo	16	22.86%
	No Severo	54	77.14%
Total		70	100.0%
Plaquetas	Severo	12	17.14%
	No Severo	58	82.86%
Total		70	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Los resultados del estudio indican además que el 28.57% de las pacientes presentaron signos de severidad. La TAS fue el signo de severidad más frecuente con el 28.57%; TGO

22.86%; TGP con 22.86%; TAD con 18.57%; TAD con 18.57%; el conteo de plaquetas con 17.14%; la creatinina con 5.71%. (Tabla 8)

Tabla 10: descripción de los exámenes diagnósticos de la preeclampsia.

Estadísticos descriptivos	creatinina	TGO	TGP
Número de casos	70	70	70
Media	0.64	55.43	59.47
Desviación estándar	0.22	68.90	120.27
Mínimo	0.32	7	5
Máximo	1.74	322	886

7.6. VALIDEZ DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y DEL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO MARCADORES DE PREECLAMPSIA.

Tabla 11: pruebas de validez del VPM e INL.

Pruebas de validez	VPM	INL
Sensibilidad	100.0%	67.1%
Especificidad	2.4%	44.7%
Valor predictivo positivo	45.8%	50%
Valor predictivo negativo	100.0%	62.3%
Razón de verosimilitudes positivo	1.02	1.21
Razón de verosimilitudes negativo	0	0.73

Fuente: Ficha de recolección de datos

El VPM mostro una sensibilidad del 100%, mientras que el INL mostro una sensibilidad de 67.1%. En cuanto a especificidad el VPM mostro un valor muy bajo de 2.4%, mientras que el INL mostro valor de 44.7%. Mientras que el valor predictivo positivo mostro un valor de 45.8% para el VPM y 50% para el INL. Por su parte el valor predictivo negativo mostro un valor de 100% para el VPM y 62.3%. La razón de verosimilitudes positivo fue de 1.02 para el volumen plaquetario medio y 1.21 para el INL, mientras que la Razón de verosimilitudes negativo fueron de 0 para el VPM y 0.73 para el INL; evidenciando que el INL es un mal marcador de preclamsia, por su parte el VPM es un test regular.

En el análisis de la curva COR (característica de operación del receptor) en este estudio se evidencia que el VPM el cual está más cerca de del punto de mayor sensibilidad y especificidad y además de presentar mayor área bajo la curva, es muy superior en teoría en cuanto a su capacidad de discriminar pacientes sanas de paciente con pre eclampsia (grafico 10).

En cuanto *al indice youden* se estableció que el punto de corte para ambos test en el cual mostro un valor de 11.15 para el VPM alcanzando en este punto una sensibilidad de 72.9% y un especificidad de 70.6%; mientras que para el INL obtuvo un punto de corte de 5.65 alcanzando en este punto una sensibilidad de 54.3% y un especificidad de 82.4%.

Grafico 3: curvas COR para el volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos.

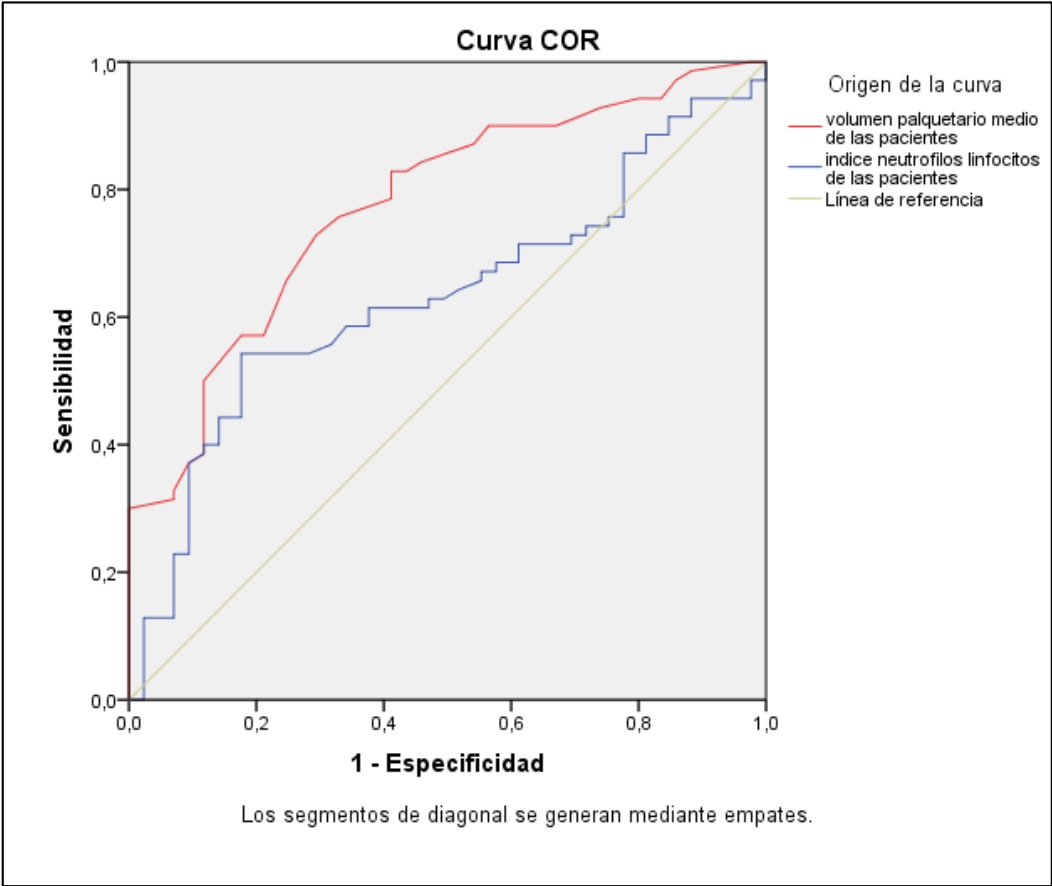


Tabla 12: Área bajo la curva

Área bajo la curva			
Variables de resultado de prueba	Área	confianza asintótico	
		Límite inferior	Límite superior
VPM	.776	.702	.850
INL	.632	.541	.724

Fuente: Ficha de recolección de datos

VIII. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Puesto que la preeclampsia es una enfermedad que afecta múltiples sistemas además de ser de carácter progresivo e irreversible y que es responsable de una proporción considerable de muertes maternas y perinatales en nuestro medio al cual está centrado nuestro estudio, con este se pretende conocer cuál es el valor diagnóstico del volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos como marcadores tempranos del diagnóstico de preeclampsia con el objetivo de aproximarnos precozmente al diagnóstico temprano y por tanto fomentar nuestro mejor control de la enfermedad con un seguimiento adecuado y así brindar a la paciente la información necesaria sobre los síntomas y signos de alarma y por tanto la disminución de las complicaciones que se presentan de forma tardía. Agregando también que los test propuestos están en constante estudio y tienen alta disponibilidad en nuestro medio.

Los hallazgos en nuestro estudio indican que el marcador de INL no difiere significativamente ($\text{Sig.} > 0.05$) en el grupo de casos y controles; en el grupo de casos, el 67.1% presentó un INL igual o superior al valor del punto de corte considerado y el 32.9% tuvo un valor inferior a dicho límite; en el grupo de controles, el 55.3% tuvo un INL superior a 4.01, y el 44.7%, presentó valores inferiores. En cuanto al VPM, en el grupo de casos, el 100% presentó valores superiores o iguales a 9, mientras que en el grupo control, la cifra correspondiente fue de 97.6%.

El análisis para definir la validez de los test diagnósticos, arroja que el VPM no difiere significativamente en el grupo de casos y controles ($p=0.196$); mostró una sensibilidad del

100%, una especificidad con un valor muy bajo de 2.4%, mientras que el valor predictivo positivo mostro un valor de 45.8. Por su parte el valor predictivo negativo mostro un valor de 100% y. La razón de verosimilitudes positivo fue de 1.02, mientras que la Razón de verosimilitudes negativo fueron de 0 y la curva COR muestra un área bajo la curva de 0.776.

Estos valores coinciden con (Miranda Salazar, 2017), con valores cercanos a los encontrados a los de nuestro estudio y en el que no encontró diferencias estadísticamente significativas. Por su parte (AlSheeha, Alaboudi, Alghasham, Iqbal, & Adam, 2016) reportaron que el VPM no fue estadísticamente diferente entre estos grupos ($p=0.799$).

(Kashanian, Hajjarian, Khatami, & Sheikhansari, 2013) consideró el valor de 9fL como punto de corte para el volumen plaquetario medio en el primer trimestre se obtuvo una sensibilidad del 30%, especificidad del 92%, valor predictivo positivo de 7,9% y valor predictivo negativo de 98,2% y con un punto de corte de 9,1 fL en el tercer trimestre la sensibilidad fue del 84%, la especificidad del 34,1%; valor predictivo positivo de 7,8% y valor predictivo negativo de 97%.

(Yücel & Ustun, 2016) consideró en su estudio que el mejor valor de corte para MPV fue 8.04 con una sensibilidad de 74.39%, una especificidad de 33.33%, un VPP de 77.22%, un VPN de 30% y una precisión del 86.11%; los valores del área bajo la curva fueron 0,641, y los valores de p para estos parámetros también fueron estadísticamente significativo ($p = 0.028$).

(Viana-Rojas, y otros, 2017) identificó un valor de VPM de 11.45 como el punto de corte más efectivo (área bajo la curva = 0.76; IC 95%:0.59-0.94). Con ($p=0.009$) se mostró

valores de la razón de verosimilitud de 4.0, sensibilidad de 75 (48-93) y especificidad de 81.2 (54-96).

En nuestro segundo test como marcador de preeclampsia el INL mostro una sensibilidad de 67.1%, un especificidad con un valor de 44.7%, valor predictivo positivo de 50% y valor predictivo negativo de 62.3%; mientras que el área bajo la curva de 0.632 valores coinciden con (Miranda Salazar, 2017), con valores cercanos a los encontrados a los de nuestro estudio y en el que no encontró diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados coinciden con lo en contrado por (Yücel & Ustun, 2016) donde el INL no tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de casos y controles ($p=0,90$) y en la curva de ROC el INL tuvo un valor de $p=0,64$. (Kirbas, y otros, 2015) reportó que el INL fue significativamente mayor en el grupo casos ($p < 0,01$); con un corte de 4,01 puede predecir acertadamente preeclampsia, con una sensibilidad del 79,1% y una especificidad del 38,7%, con un valor predictivo positivo del 73,6% y un valor predictivo negativo del 72,3%; el área bajo la curva de COR fue de 0,57.

(Escobar Lucho, 2016) encontró que la media del índice neutrófilo/linfocito en pacientes con preeclampsia fue significativamente mayor que el grupo control (5.39 ± 1.75 vs 2.82 ± 0.80 ; $p < 0,001$). Al categorizar el índice neutrófilo/linfocito en dos categorías con un punto de corte de 4 observó que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron 82.1%, 90.4%, 74,2% y 93.8% respectivamente; Así mismo al análisis con la curva ROC un valor de ≥ 4.05 predijo la presencia de preeclampsia con una sensibilidad y especificidad de 85.7% y 89.2% ($p < 0.001$).

IX. CONCLUSIONES

- El volumen plaquetario medio es un test superior comparado con el índice neutrófilos/linfocitos para utilizarlo como marcador de preeclampsia, sin embargo al momento de utilizarse se debe tener en cuenta la probabilidad de presentar falsos negativos.
- No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores del VPM y del INL como marcadores de preeclampsia tanto en pacientes del grupo de casos como pacientes del grupo de controles sanas.
- No se encontró evidencias de que la edad materna, la edad gestacional y la paridad se encuentren asociadas en forma significativa con el Índice Neutrófilos/Linfocitos, ni en las pacientes con preeclampsia, ni en las pacientes sanas.
- No se encontró evidencias de que la edad materna, la edad gestacional y la paridad se encuentren asociadas en forma significativa con el volumen plaquetario medio, ni en las pacientes con preeclampsia, ni en las pacientes sanas.
- Se encontró que en tanto en las pacientes con preeclampsia, como en las sanas, el conteo de plaquetas se relaciona significativamente ($P < 0.05$) con el volumen plaquetario.

X. RECOMENDACIONES

- Se prefiere una toma de muestras de los exámenes convencionales con los valores de los marcadores (VPM y el INL) en una determinada edad gestacional para hacer un análisis prospectivo.
- Para mejorar los resultados obtenidos en diversos estudios se recomienda realizar estudios de manera prospectiva en determinadas edades gestacionales y con cohortes para disminuir los sesgos.
- Se recomienda la realización de más estudios principalmente de tipo analítico en nuestro medio para otorgar mayor aporte sobre los métodos que pueden utilizarse de manera convencional con el fin de dar mejor calidad de atención al paciente.

XI. REFERENCIAS

- Ministerio de salud pública del Ecuador. (octubre 2013). *Ministerio de salud pública del Ecuador. Trastornos hipertensivos del embarazo Guía de Práctica Clínica (GPC)*. . Quito-Ecuador: Dirección Nacional de Normatización - MSP.
- Akıl, M. A., Bilik, M. Z., Acet, H., Tunç, S. Y., Ertaş, F., Aydın, M., . . . Alan, S. (2015). Mean Platelet Volume and Neutrophil Lymphocyte Ratio as New Markers of Preeclampsia Severity. *Koşuyolu Heart Journal*, 18(2), 84-88.
- AlSheeha, M. A., Alaboudi, R. S., Alghasham, M. A., Iqbal, J., & Adam, I. (2016). Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vascular Health and Risk Management*, 12, 477–480.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). *Hypertension in Pregnancy*. Washington: Library of Congress.
- Avalos Huamán, O. L. (2016). *AUMENTO DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADOR SEROLOGICO DE PREECLAMPSIA*. tesis de postgrado, Universidad Nacional de Trujillo , Trujillo-Peru.
- Bolin, M., Wikström, A.-K., Wiberg-Itzel, E., Olsson, A.-K., Ringvall, M., Sundström-Poromaa, I., . . . Åkerud, H. (2012). Prediction of Preeclampsia by Combining Serum Histidine-Rich Glycoprotein and Uterine Artery Doppler. *American Journal of Hypertension*, 25(12), 1305–1310.

- Chesley , L. C., Lindheimer, M. D., Roberts, J. M., & Cunningham, G. (2009). *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. (Amsterdam, & B. A. Elsevier, Edits.) Netherlands, Netherlands: Amsterdam; Boston: Academic Press / Elsevier.
- Chu, S. G., Becker, R. C., Berger, P. B., Bhatt, D. L., Eikelboom, J. W., Konkle, B., . . . Berger, J. S. (2010). Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS*, 8(1), 148–156.
- Cifuentes De la Portilla, C., & Chang García, M. A. (2017). VARIACIÓN DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y EL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN DE PLAQUETAS COMO MARCADOR CLÍNICO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 68(2), 120-127.
- Davì, G., & Patrono, C. (2007). Platelet Activation and Atherothrombosis. *The new england journal of medicine*, 357(24), 2482-94.
- Demirin, H., Ozhan, H., Ucgun, T., Celer, A., Bulur, S., Cil, H., . . . Yildirim, H. A. (2011). Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thrombosis Research*, 128(4), 358–360.
- Doğan, K., Guraslan, H., Senturk, M. B., Helvacioglu, C., İdil, S., & Ekin, M. (2015). Can platelet count and platelet indices predict the risk and the prognosis of preeclampsia? *Hypertension in Pregnancy*, 34(4), 434-442.

- Dundar, O., Yoruk, P., Tutuncu, L., Erikci, A. A., Muhcu, M., Ergur, A. R., . . . Mungen, E. (2008). Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *PRENATAL DIAGNOSIS*, 28, 1052–1056. doi:10.1002/pd.2126
- Escobar Lucho, J. (2016). *ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO PREDICTOR DEPREECLAMPSIA*. tesis de postgrado, UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO , Trujillo-Peru.
- Ghosh, K. S., Raheja, S., Tuli, A., Raghunandan, C., & Agarwal, S. (2013). Can maternal serum placental growth factor estimation in early second trimester predict the occurrence of early onset preeclampsia and/or early onset intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 39(5), 881–890.
- González Navarro, P., Martínez Salazar, G. G., García Nájera, O., & Sandoval yala, O. I. (2015). Preeclampsia, eclampsia y HELLP. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 38(suplemento 1), pp S118-S127.
- Guevara Ríos , E., & Meza Santibañez, L. (2015). MANEJO DE LA PREECLAMPSIA / ECLAMPSIA EN EL INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL. *Revista Peruana de Investigacion Materno Perinatal*, 4(1), 38-45.
- Guevara Ríos, E., & Meza Santibañez, L. (2014). Manejo de la preeclampsia/eclampsia en el Perú. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 60(4), 385-393.

Gutiérrez-Romero, A., Gutiérrez-Grobe, Y., & Carrillo-Esper, R. (2013). Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Medicina Interna de México*, 29(3), 307-310.

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). (2016). *THE FIGO TEXTBOOK OF PREGNANCY HYPERTENSION*. London: The Global Library of Women's Medicine.

Kashanian, M., Hajjaran, M., Khatami, E., & Sheikhsari, N. (2013). Evaluation of the value of the first and third trimester maternal mean platelet volume (MPV) for prediction of pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 3(2013), 222-226.

Khan, K. S., Wojdyla, D., Say, L., Gülmezoglu, M., & Van Look, P. F. (2006). WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *the lancet*, 367, 1066–74.

Kirbas, A., Biberoglu, E., Daglar, K., Iskender, C., Erkaya, S., Dede, H., . . . Danisman, N. (2014). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 180 (2014), 12-15.

Kirbas, A., Ersoy, A. O., Daglar, K., Dikici, T., Biberoglu, E. H., Kirbas, O., & Danisman, N. (2015). Prediction of Preeclampsia by First Trimester Combined Test and

Simple Complete Blood Count Parameters. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(11), QC20-QC23.

Lai, J., Poon, L. C., Pinas, A., Bakalis, S., & Nicolaides, K. H. (2013). Uterine Artery Doppler at 30–33 Weeks' Gestation in the Prediction of Preeclampsia. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 33(3), 156-163.

Martínez-Urbistondo, D., Beltrán, A., Beloqui, O., & Huerta, A. (2016). El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología*, 36(4), 397-403.

Ministerio de Salud. Hospital Nacional Cayetano Heredia. (2013). *TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO: PREECLAMPSIA*. GUIA PRACTICA CLINICA, LIMA.

Miranda Salazar, I. G. (2017). *VALIDEZ DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y EL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO MARCADORES DE PREECLAMPSIA EN LAS PACIENTES QUE FINALIZARON SU EMBARAZO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE QUITO - ECUADOR, DURANTE EL PERÍODO ENERO 2011 - DICIEMBRE 2016*. tesis doctoral, PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR, Quito-Ecuador.

Papageorghiou, A. T., Yu, C. K., Cicero, S., Bower, S., & Nicolaides, K. H. (2002). Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *The Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*, 12(2), 78–88.

- Petersen, K., Fuentes, R., & Lacassie, H. J. (2006). TROMBOCITOPENIA Y EMBARAZO. *REVISTA CHILENA ANESTESIA*, 35(12), 165-171.
- Piazzze , J., Gioia , S., Spagnuolo , A., & Cerekja , A. (2011). Platelets in pregnancy. *Journal of Prenatal Medicine*, 5(4), 90-92.
- Vargas H, V. M., Acosta A, G., & Moreno E, M. A. (2012). La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *REVISTA CHILENA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICÍA*, 77(6), 471 - 476.
- Viana-Rojas, J. A., Rosas-Cabra, A., Prieto-Macías, J., Terrones-Saldívar, M., Arcos-Noguez, P., Bermúdez-Gómez, J., . . . César Serrano-Díaz, L. (2017). Severidad de la preeclampsia y su relacion con volumen plaquetario y ancho de distribucion eritrocitaria. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 55(2), 176 - 81.
- Yücel, B., & Ustun, B. (2016). Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletercrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 2210-7789(7), 29-32.

XII. ANEXOS

ANEXO 1: TABLA DE RECOLECCION DE DATOS.

#	1	2
H CLINICA		
NOMBRE		
PARIDAD		
EDAD GESTACIONAL		
EDAD MATERNA		
TAS		
TAD		
PREECLAMPSIA		
PROTEINURIA		
CREATININA		
TGO		
TGP		
SIGNOS DE SEVERIDAD		
PLAQUETAS		
VPM		
INL		
ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA		